

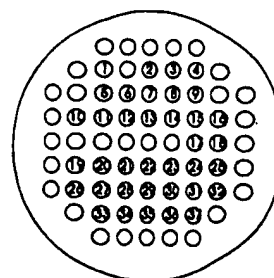
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶: G01N 31/10, 25/22	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/34206 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juli 1999 (08.07.99)		
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/08214 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. Dezember 1998 (15.12.98) (30) Prioritätsdaten: 197 57 754.7 23. Dezember 1997 (23.12.97) DE 198 26 303.1 12. Juni 1998 (12.06.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): STU- DIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAIER, Wilhelm, Friedrich [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE). HOLZWARTH, Arnold [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE). (74) Anwälte: VON KREISLER, Alek usw.; Deichmannhaus am Hauptbahnhof, Bahnhofsvorplatz, D-50667 Köln (DE). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding-left: 10px;"> (81) Bestimmungsstaat n: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/08214 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. Dezember 1998 (15.12.98) (30) Prioritätsdaten: 197 57 754.7 23. Dezember 1997 (23.12.97) DE 198 26 303.1 12. Juni 1998 (12.06.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): STU- DIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAIER, Wilhelm, Friedrich [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE). HOLZWARTH, Arnold [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE). (74) Anwälte: VON KREISLER, Alek usw.; Deichmannhaus am Hauptbahnhof, Bahnhofsvorplatz, D-50667 Köln (DE).	(81) Bestimmungsstaat n: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/08214 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. Dezember 1998 (15.12.98) (30) Prioritätsdaten: 197 57 754.7 23. Dezember 1997 (23.12.97) DE 198 26 303.1 12. Juni 1998 (12.06.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): STU- DIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAIER, Wilhelm, Friedrich [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE). HOLZWARTH, Arnold [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE). (74) Anwälte: VON KREISLER, Alek usw.; Deichmannhaus am Hauptbahnhof, Bahnhofsvorplatz, D-50667 Köln (DE).	(81) Bestimmungsstaat n: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>			

(54) Title: METHOD FOR COMBINATORIAL MATERIAL DEVELOPMENT USING DIFFERENTIAL THERMAL IMAGES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR KOMBINATORISCHEN MATERIALENTWICKLUNG DURCH DEN EINSATZ VON WÄRMEDIFFERENZBILDERN

(57) Abstract

The invention relates to a method for combinatorial material development according to which method the reaction heat generated by chemical or physical processes in materials of combinatorial libraries are made visible by means of differential thermal images of an infrared camera. All types of material libraries can be used as libraries, including heterogeneous or homogeneous catalysts or enzymes.



(57) Zusammenfassung

Verfahren zur kombinatorischen Materialentwicklung, in dem die durch chemische oder physikalische Prozesse hervorgerufenen Wärmetönungen an Materialien auf kombinatorischen Bibliotheken mit Hilfe von Wärmedifferenzbildern einer Infrarot-Kamera sichtbar gemacht werden. Als Bibliotheken können Materialbibliotheken aller Art, auch heterogene oder homogene Katalysatoren oder Enzyme verwendet werden.

1 Ir ₅ Ti	14 Ni ₅ Ti	27 Zn ₅ Si
2 Pt ₅ Ti	15 Rh ₅ Ti	28 V ₅ Si
3 Pt ₅ Ti	16 Ru ₅ Ti	29 Mn ₅ Si
4 Pt ₅ Ti	17 Cu ₅ Ti	30 Mn ₅ Si
5 Zn ₅ Ti	18 Cu ₅ Si	31 Fe ₅ Si
6 V ₅ Ti	19 Pd ₅ Si	32 Fe ₅ Si
7 Mn ₅ Ti	20 Pd ₅ Si	33 Ir ₅ Si
8 Mn ₅ Ti	21 Cr ₅ Si	34 Ir ₅ Si
9 Fe ₅ Ti	22 Co ₅ Si	35 Pt ₅ Si
10 Pd ₅ Ti	23 Ni ₅ Si	36 Pt ₅ Si
11 Pd ₅ Ti	24 Rh ₅ Si	37 Pt ₅ Si
12 Cr ₅ Ti	25 Ru ₅ Si	
13 Co ₅ Ti	26 Ti ₅ Si	

Belegungsplan der Katalysatorbibliothek von Beispiel 1
 Notation: z. B. Co₅Si entspricht 5 mol% Cobaltoxid in 95 mol% SiO₂,
 Co₅Ti entspricht 5 mol% Cobaltoxid in 95 mol% TiO₂.

POSITION MAP OF THE CATALYST LIBRARY OF EXAMPLE 1. NOTATION:
 FOR EXAMPLE, Co₅Si CORRESPONDS TO 5 MOLE % COBALT OXIDE IN 95
 MOLE % SiO₂, Co₅Ti CORRESPONDS TO 5 MOLE % COBALT OXIDE IN 95 MOLE %
 TiO₂.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verfahren zur kombinatorischen Materialentwicklung durch den Einsatz von Wärmedifferenzbildern

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur vergleichenden Bestimmung von Eigenschaften der Materialien einer kombinatorischen Bibliothek mit Hilfe einer Infrarotkamera, mit der in Form eines Differenzbildes die Wärmetönung chemischer oder physikalischer Prozesse registriert wird. In der Anmeldung DE 197 57 754.7 vom 23. 12. 97 sind die wesentlichen Merkmale der Erfindung bereits beschrieben. Die vorliegende Anmeldung enthält eine Erweiterung des Verfahrens durch den Einsatz selektiver IR-Filter, seine Verwendung zur allgemeinen Charakterisierung von Materialeigenschaften, seine Verwendung für homogene Katalysatoren sowie eine verbesserte Ausführungsform mit Bibliotheksplatten niedriger IR-Reflektivität, wie z.B. Schieferplatten.

Stand der Technik

Der größte Engpaß in der Entwicklung neuer Materialien ist die Entdeckung geeigneter neuer Leitstrukturen. Dies gilt insbesondere für neue Katalysatoren. Trotz der weitverbreiteten Anwendung von heterogenen und homogenen Katalysatoren in der chemischen Technik und diesbezüglicher umfangreicher Forschungsbemühungen ist der detaillierte Mechanismus der Wirkungsweise heterogener und homogener Katalysatoren unter technischen Reaktionsbedingungen nicht ausreichend bekannt. Man ist deshalb auf empirische Verfahren angewiesen, um für jede Anwendung die richtigen Katalysatormaterialien auszuwählen und Reaktionsbedingungen zu finden, unter denen eine gewünschte katalytische Aktivität und Selektivität auftritt. Klassische Testverfahren für Katalysatoren erfordern, daß jedes in Frage kommende Katalysatormaterial einzeln unter Reaktionsbedingungen getestet wird, was angesichts der unübersehbaren Fülle in Frage kommender Materialien eine sehr kostspielige und zugleich zeitraubende Verfahrensweise darstellt. Einen vielversprechenden Ausweg bietet hier das Gebiet der kombinatorischen Materialwissenschaften, um für technisch interessante Reaktionen eine sinnvolle Vorauswahl von heterogenen oder homogenen Katalysatormaterialien zu treffen und das Testverfahren auf wenige aussichtsreiche Materialien zu

beschränken. Während heterogene Katalysatoren vorwiegend für die Produktion von Massenprodukten und Feinchemikalien bedeutend sind, dominieren homogene Katalysatoren in der Produktion von enantiomerenreinen Wirkstoffen im Pharmabereich und in der taktizitätskontrollierten Polymerisation.

Bei den als kombinatorische Methoden bezeichneten Verfahren wird auf einem Träger auf engstem Raum eine große Anzahl von Proben angebracht. An Hand leicht zugänglicher physikalischer Meßgrößen, die im Zusammenhang mit der erwünschten Eigenschaft des Materials stehen, wird dann an jeder Probe ein schneller und zuverlässiger Test auf diese gewünschte Eigenschaft durchgeführt.

Auf diese Weise wurden bereits neue magnetoresistente Materialien [B. Gabriel, H. Chang, X. Sun, P. G. Schultz, X.-D. Xiang, "A Class of Cobalt Oxide Magnetoresistance Materials Discovered with Combinatorial Synthesis", Science, 270, 273-275, 1995], neue supraleitende Materialien [X.-D. Xiang, X. Sun, G. Briceno, Y. Lou, K.-A. Wang, H. Chang, W. G. Wallace-Freedman, S.-W. Chen, P. G. Schultz, "A combinatorial Approach to Materials Discovery", Science, 268, 1738-1740, 1995] und neue lumineszente Materialien [X.-D. Sun, K.-A. Wang, Y. Yoo, W. G. Wallace-Freedman, C. Gao, X.-D. Xiang, P. G. Schultz, "Solution-Phase Synthesis of Luminescent Materials Libraries", Adv. Mater. 9, 1046-1049, 1997] entdeckt.

Auch auf dem Gebiet der kombinatorischen Chemie heterogener Katalysatoren gibt es bereits entsprechende Veröffentlichungen [F. C. Moates, M. Somani, J. Annamalai, J. T. Richardson, D. Luss, R. C. Willson, "Infrared Thermographic Screening of Combinatorial Libraries of Heterogeneous Catalysts", Ind. Eng. Chem. Res. 35, 4801-4803, 1996; R. C. Willson, "Catalyst Testing Process and Apparatus" US-Patent: PCT/US97/02756 Internationales Patent: WO 97/32208]. Die Autoren beschreiben ein Experiment, bei dem mit Hilfe einer Infrarot-Kamera katalytische Aktivität anhand der dabei auftretenden Wärmetönung detektiert wird. Die Detektionsempfindlichkeit des von den Autoren beschriebenen Aufbaus war allerdings relativ gering, so daß nur die extrem

exotherme Knallgasreaktion (14 kJ/g) detektiert wurde. Es handelt sich hierbei nicht um eine Reaktion von technischer Bedeutung. Um effektiv Katalysatoren für technisch wichtige Reaktionen zu untersuchen, ist vor allem eine höhere Detektionsempfindlichkeit des Meßaufbaus nötig, und es muß der Nachweis geführt werden, daß die Registrierung von Reaktionswärmen bei niedrigeren Temperaturen, unterschiedlichen Reaktionen und mit winzigsten Katalysatormengen möglich ist. Die Erkennung katalytischer Aktivität von polymergebundenen Katalysatoren in Lösung wurde an kodierten Kügelchen (0,5 mm) demonstriert [S.J. Taylor, J.P. Morken, Science 280 (1998) 268]. Hierbei muß die Dichte der Lösung größer sein als die Dichte der Kügelchen, da diese nur auf der Oberfläche schwimmend beobachtbar sind. Von Nachteil ist hier die aufwendige Kodierungstechnik, die Notwendigkeit der Verwendung eines Lösungsmittels höherer Dichte als die der schwimmenden Feststoffkatalysatoren. Hinzu kommt die Problematik der Verwendung unkorrigierter IR-Bilder, die darin besteht, daß aufgrund der unterschiedlichen Emissionseigenschaften hoch empfindliche IR-Kameras die Anwesenheit unterschiedlicher Materialien auf einer Oberfläche anzeigen, ohne daß Reaktionen ablaufen, wodurch die praktische Anwendbarkeit dieser Methoden stark eingeschränkt ist.

Die zuverlässige Herstellung von Katalysatorbibliotheken ist ein weiterer wichtiger Aspekt. Bekannt sind kombinatorische Bibliotheken, die sich zwar weitgehend auf den Bereich der pharmazeutischen Anwendung beschränken, sich aber zum Teil auch auf die Herstellung von Bibliotheken für die Entwicklung neuer Materialien übertragen lassen (B. Posner et. al, Trends in Biochemical Science 19 (1994) 145). Die wohl zuverlässigste und breit einsetzbare Methode zur Herstellung kombinatorischer Bibliotheken von Materialien ist die Kombination von Ink-Jet-Druckertechnologie mit Computersteuerung, welche erlaubt, die neuen Materialien punktweise durch Mischung von Lösungen im Nanoliterbereich zu erzeugen und durch gezielte Nachbehandlung in die zu untersuchenden Feststoffe umzuwandeln [X.-D. Sun, K.-A. Wang, Y. Yoo, W. G. Wallace-Freedman, C. Gao, X.-D. Xiang, P. G. Schultz, "Solution-Phase Synthesis of Luminescent Materials Libraries", Adv. Mater. 9, 1046-1049, 1997]. Das Problem ist hier jedoch der Einsatz geeigneter Synthesebedingungen, die es

erlauben, mit diesen vermischten Nanoliterlösungen auch definierte Katalysator- und andere Materialien zu erzeugen.

Beschreibung der Erfindung:

Wir haben nun gefunden, daß kleinste Wärmetönungen beim Ablauf chemischer oder physikalischer Prozesse orts aufgelöst mit einer Infrarot-Kamera zuverlässig sichtbar gemacht werden können, wenn ein Differenzwärmebild registriert wird, das sich aus der Subtraktion der vor Reaktionsbeginn registrierten IR-Emissionsintensitäten von den unter Reaktionsbedingungen erhaltenen Intensitäten ergibt. Als chemische oder physikalische Prozesse mit Wärmetönung eignen sich chemische Reaktionen, Phasenumwandlungen, Stoffumwandlungen, Sorptionsprozesse (Physisorption, Chemisorption, Adsorption, Desorption), Absorptionsprozesse (Absorption von Molekülen oder elektromagnetischer Strahlung), magnetische Induktion. So kann die Wärmetönung der Physisorption von Molekülen aus der Gasphase zur Erkennung von Porosität in Materialien genutzt werden. Die Wärmetönung katalysierter Reaktionen dient der Erkennung katalytischer Aktivität von Materialien. Die Wärmetönung von Phasenumwandlungen dient zur Erkennung von Stoffänderungen. Die Wärmetönung verbunden mit Oberflächenreaktionen, wie der Bildung von Carbiden oder Nitriden durch Reaktionen von Legierungen oder Mischoxiden mit Methan oder Ammoniak dient der Erkennung von Stoffumwandlungen. Die Wärmetönung verbunden mit Chemisorption dient der Erkennung von Oberflächenreaktivität, wie z.B. sauren oder basischen Zentren. Die Wärmetönung verbunden mit der Absorption elektromagnetischer Strahlung charakterisiert besondere Absorptionseigenschaften, wie UV-Absorption, Röntgenabsorption, oder Absorption sichtbaren Lichtes. Erwärmung durch Anlegen eines Magnetfeldes erkennt magnetische Eigenschaften. Alle diese Eigenschaften sind von besonderem Interesse, wenn spezifische Materialien sich von der Masse anderer Materialien signifikant unterscheiden und damit potentielle neue Leitstrukturen repräsentieren.

Insbesondere ist das Verfahren interessant für die Entwicklung neuer Katalysatoren auf der Basis kombinatorischer Bibliotheken. Als Verfahren zur

Herstellung von kombinatorischen Katalysatorbibliotheken mit heterogenen Katalysatoren eignet sich überraschenderweise das Sol-Gel-Verfahren, wie es zum Teil in DE-A 195.45042.6 beschrieben wurde. Wir haben darüber hinaus gefunden, daß auch die Reaktionswärmen homogen katalysierter Reaktionen mit dieser Technik zuverlässig sichtbar gemacht werden können. Die Verwendung von Wärmedifferenzbildern erlauben auch eine Temperatur-Kalibrierung und damit eine zuverlässige Zuordnung der tatsächlichen Temperaturerhöhung am aktiven Katalysator. Dies ist für die Bewertung relativer Aktivitäten und Quantifizierungen der katalytischen Aktivitäten von großer Bedeutung.

Bevorzugt werden die katalytischen Reaktionen unter genau kontrollierten Bedingungen in einem hermetisch verschlossenen Reaktor durchgeführt, der mit einem IR-durchlässigen Fenster versehen ist, um das Registrieren mit der Kamera zu ermöglichen.

Katalysatorbibliotheken, bestehend aus Katalysatorkomponenten in Form von Metalloxiden und/oder Metallmischoxiden, werden hergestellt, indem zunächst die Vorstufen der zu untersuchenden Katalysatorkomponenten als wässrige oder alkoholische Lösung von Silizium- oder Metallverbindungen in Form ihrer Alkoxyderivate, gemischten Alkoxyderivate, ihrer Alkoxyoxo- oder Acetylacetonatderivate oder in Form ihrer Halogenide, Nitrate, Citrate oder andere Carboxylate über die Fläche einer Platte, die z. B. aus Schiefer, Metall oder Stahl, Glas, Keramik oder Kunststoff besteht, verteilt angeordnet werden, z. B. in durch Bohrungen in der Platte entstandenen Mulden. Bei den Katalysatorkomponenten kann es sich insbesondere um Carbide, Nitride und Zeolithe handeln. Die Bibliotheksplatten werden anschließend getrocknet und kalzinert. Bei der Herstellung der Katalysatorbibliothek kann es aufgrund der Oberflächeneigenschaften der Bibliotheksplatte dazu kommen, daß das Sol aus den Bohrungen auf die Oberfläche der Bibliotheksplatte kriecht. Dies kann verhindert werden, wenn die Bibliotheksplatte an den nicht mit Katalysatoren belegten Stellen mit einem nichtbenetzenden, IR-transparenten Film beschichtet ist, beispielsweise, wenn die Beschichtung vor Anbringung der Bohrungen vorgenommen wird.

Nicht nur feste Körper, sondern auch gasförmige Moleküle emittieren Infrarotstrahlung. Die Intensität dieser thermischen Emission nimmt mit der Temperatur zu. Insbesondere durch Reflexionen dieser emittierten Strahlung an Reaktorwänden und an der Oberfläche der Katalysatorbibliothek können inhomogene Temperaturerhöhungen vorgetäuscht werden. Reflexionen an der Katalysatorbibliothek sind hierbei besonders unangenehm, da sie direkt von der IR-Kamera eingefangen werden. Aus diesem Grunde sind die Strahlungseigenschaften des Trägermaterials der Katalysatorbibliothek von entscheidender Bedeutung. Ein Material mit besonders geringer Reflektivität, nahe der eines schwarzen Strahlers ist aus diesem Grunde als Trägermaterial für die Katalysatorbibliothek besonders geeignet. Dies läßt sich auch durch eine geeignete Beschichtung erzielen. Auch die Innenwände des Reaktors sollten möglichst wenig Infrarotstrahlung reflektieren. Dies kann man beispielsweise durch entsprechende Antireflexionsbeschichtungen erzielen. Außerdem sollte das Trägermaterial für die Katalysatorbibliothek eine möglichst geringe thermische Leitfähigkeit aufweisen, damit die an den Katalysatorpunkten während der katalytischen Reaktion entwickelte Wärme nicht zu schnell abgeleitet wird und eine möglichst große Temperaturerhöhung erzielt werden kann.

Wellenlängenbereiche, in denen die gasförmigen Reaktanden und Produkte besonders starke Infrarotaktivität zeigen, sind für die IR-thermographische Temperaturmessung ungünstig, da hier verstärkt störende Effekte durch Absorption und Emission der Gase auftreten. Solche Wellenlängenbereiche können mit Hilfe eines wellenlängenspezifischen Infrarotfilters ausgeblendet werden. Für gasförmige Kohlenwasserstoffe haben wir gefunden, daß es zweckmäßig ist, mit einem solchen Filter die besonders intensiven CH-Schwingungen auszublenden.

Die IR-Thermographie wie hier beschrieben, eignet sich auch zur Erkennung der katalytischen Aktivität von enantioselektiven Homogenkatalysatoren und Enzymen. Durch Verwendung von enantiomerenreinen Reaktanden oder Racematen lassen sich sowohl die relative katalytische Aktivität verschiedener Katalysatoren als auch deren Enantioselektivität mittels der IR-Thermographie

erkennen. Als Reaktionen wurden die enantioselektive Acylierung von 1-Phenylethanol mit Lipase [M.T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp, Angew. Chem. 107 (1995) 373-376] und die Hydrolyse von chiralen Epoxiden mit Mn, Co und Cr-Salenkomplexen [M. Tokunaga, J.F. Larrow, F. Kakiuchi, E.N. Jacobsen, Science 277 (1997) 936-9389 in einer kleinen kombinatorischen Bibliothek von 9 Reaktionslösungen untersucht. Mit Hilfe der IR-thermographischen Differenzbilder konnte sowohl die relative Aktivität der Katalysatoren als auch deren Enantioselektivität gleichzeitig sichtbar gemacht werden.

Das Verfahren ist natürlich auf viele andere Reaktionstypen, wie selektive Hydrierungen, selektive Oxidationen, Veresterungen, pericyclische Reaktionen, Halogenierungen, Dehalogenierungen, Hydrogenolysen, Hydratisierungen, Dehydratisierungen, Kondensationen, enantioselektive Reaktionen, Polymerisationsreaktionen, Polykondensationsreaktionen, oxidative Kupplungen, und selektive Oxidationen von Olefinen und Alkanen, insbesondere mit Luft, H_2O_2 oder Ozon unter selektiver Bildung von Epoxiden, Ketonen, Aldehyden, Alkoholen, Carbonsäuren oder Anhydriden anwendbar. Auch Reaktionswärmen solcher Reaktionen in flüssiger Phase können mit Hilfe einer IR-Kamera sehr einfach und effektiv sichtbar gemacht werden (Maier, Holzwarth, DE 19757 754.7).

Beispiele:

Aufbau der Kamera, Korrektur des Detektors und Temperaturkalibration:

In den folgenden Beispielen wurde eine Infrarot-Kamera der Firma AIM des Typs AEG AIS verwendet mit einem PtSi- (Platin-Silizium) Detektor mit 256 mal 256 Bildpunkten wie nachfolgend beschrieben eingesetzt. Die Kamera war an einen Computer angeschlossen. Die Software (Version 1.40 vom 4.7.97) erlaubte, den Hintergrund so abziehen, daß an jedem Bildpunkt nur eine Temperaturerhöhung relativ zur Ausgangstemperatur angezeigt wird.

Direkt vor dem Eintrittsfenster des Detektors wurde ein 3.6 μm cut-on Infrarotfilter angebracht, der für Infrarotstrahlung mit Wellenlängen kürzer als 3.6 μm undurchlässig ist. Die Inhomogenität des Detektors wurde durch eine Zweipunktkorrektur korrigiert. Dazu wurden IR-Aufnahmen der Bibliothek 5°C unterhalb und oberhalb der Reaktionstemperatur (Hydrierung: 100°C, Oxidation: 350°C, Lipasenkatalyse: 30 °C, Metall-Salen-Katalyse: 27 °C) aufgenommen. Nach Erreichen der Reaktionstemperatur vor dem Start der Reaktion wurde eine weitere IR-Aufnahme der Katalysatorbibliothek gemacht. Diese wurde dann von allen folgenden IR-Aufnahmen subtrahiert (Offset), so daß nur Temperaturveränderungen infolge katalytischer Aktivität an den Katalysatorpunkten durch entsprechende Farbveränderungen sichtbar wurden. Die Temperaturkalibration erfolgte durch Einlesen der Katalysatorbibliothek im Reaktor bei 6 Temperaturen und einem anschließenden Fit der einzelnen Pixel mit Hilfe eines quadratischen Polynoms, eine in der Kamera-Software vorgesehene Funktion.

Beispiel 1:

Kombinatorisches Testverfahren zum Screenen der katalytischen Aktivität von Materialien auf einer Bibliothek

Konstruktion des Reaktors:

Bei der Konstruktion des Reaktors wurde besonderes Augenmerk darauf gerichtet, eine möglichst homogene Temperaturverteilung innerhalb des Reaktors zu erzielen. Der Reaktor besteht im wesentlichen aus zwei Teilen, dem Reaktorkopf mit einem infrarotdurchlässigen Bariumfluorid-Fenster zur Beobachtung der Katalysatorbibliothek und dem Reaktorblock der aus massivem Stahl besteht. Der Reaktorkopf mit dem infrarotdurchlässigen Bariumfluoridfenster ist um 10°C abgewinkelt. Die Heizelemente befinden sich im unteren Teil des Reaktors. Sie sind so angeordnet, daß der gesamte Reaktorblock und der Reaktorkopf möglichst homogen aufgeheizt werden. Die Gaszuleitungen wurden von unten durch den Reaktorblock in die Reaktionskammer mit der Katalysatorbibliothek geführt, um die gasförmigen Edukte vor der Reaktion an den Katalysatorpunkten auf die gleiche Temperatur wie die Katalysatorbibliothek vorzuheizen. Das Gasgemisch wurde durch viele kleine Löcher zugeleitet, die um die kreisförmige

Katalysatorbibliothek herum angeordnet waren. Dadurch sollte eine möglichst homogene Verteilung der Gase in der Kammer erzielt werden.

Herstellung der Silica-Sole:

Silica- und Titania-Sole wurden hergestellt und mit einer Mikroliterpipette in entsprechende Bohrungen auf einer Schiefer-Bibliotheks-Platte einpipettiert. Nachdem das Lösungsmittel verdunstet war, wurde die gesamte Bibliothek kalziniert. Die Platte wurde in einen speziell für die Beobachtung mit der Infrarot-Kamera (s.o.) ausgelegten Reaktor eingebracht. Anschließend wurden die Katalysatoren auf der Platte durch dreistündiges Tempern bei 300°C im Wasserstoffstrom aktiviert. Danach wurden Versuche zur Hydrierung von 1-Hexin bei 100°C durchgeführt. Als letztes wurden die Versuche zur Oxidation von Isooctan und Toluol mit synthetischer Luft bei 350°C durchgeführt.

Silica-Sole wurden nach der Standard-Vorschrift von Klein et al. [S. Klein, S. Thorimbert, W.F. Maier, J. Catal. 163 (1996) 476-488] hergestellt.

Tetraethoxyorthosilikat diente als Silica-Vorstufe. Die folgenden Verbindungen wurden als Vorstufen für die weiteren Elemente im Sol gelöst: PdCl_2 , Na_2PtCl_6 , $\text{IrCl}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}(\text{acac})_3$, $\text{Mn}(\text{acac})_3$, $(\text{iPrO})_3\text{VO}$, $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{acac})_2$, $\text{Ni}(\text{acac})_2$, ZnCl_2 , $\text{Pd}(\text{acac})_2$, $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Herstellung der Titania-Sole:

Unter ständigem Rühren wurde 1 ml Titanisopropoxid (3.36 mmol) in 3.33 ml trockenem Ethanol gelöst. Nach 30 Minuten Rühren wurden 8.33 ml 8N HCl zugegeben. Nach weiteren 5 Minuten wurden im Verlauf von 20 min 46,7 ml 12 N HCl langsam zugegeben. Danach wurden 833 ml Ethanol zugegeben. Zuletzt wurden 833 ml einer ethanolischen Lösung der Metallverbindung zugegeben.

Herstellung der Katalysatorbibliothek:

Als Material für die Katalysatorbibliothek wurde Schiefer aufgrund seiner geringen thermischen Leitfähigkeit und seiner geringen Reflektivität für Infrarotstrahlung ausgewählt. Die kreisförmige Bibliotheksplatte (Durchmesser 5 cm) hatte 69 Löcher mit einem Durchmesser von 1.5 mm und einer Tiefe von 0.6 mm.

Die Katalysatorbibliothek wurde hergestellt, indem Mikroliter-Mengen der Silica- und Titania-Sole in dafür vorgesehenen Bohrungen auf der Schiefer Platte einpipettiert wurden. Um vergleichbare Mengen Katalysatormaterial zu bekommen, wurden im Falle der Silica-Sole 1.5 μl (entsprechend 192 μg Silica) und im Falle der Titania-Sole 5 μl (entsprechend 182 μg Titania) einpipettiert. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels wurde die Platte wie in Beispiel 1 kalziniert (Temperaturprogramm: 1. Raumtemperatur bis 65 °C mit 1°C/min, 2. Temperatur 30 min bei 65 °C halten, 3. 65 °C bis 250 °C mit 1 °C/min, 4. Temperatur 3h bei 250 °C halten, 5. auf Raumtemperatur abkühlen). Abbildung 1 zeigt die Anordnung und chemischen Zusammensetzungen der Bibliothek.

Hydrierung von 1-Hexin:

Die Hydrierung von 1-Hexin wurde durchgeführt, indem bei einer Temperatur von 100 °C Wasserstoff mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 20 ml/min durch den Reaktor geleitet wurde. In den Gasstrom wurde 1-Hexin verdunstet. Die Konzentration des 1-Hexins in der Gasphase betrug 0.2478 g/l.

Eine Infrarotaufnahme der Katalysatorbibliothek während der Reaktion zeigt Abb. 2., die Belegung der Bibliothek ist in Abb. 1 zu sehen. Besondere Aktivität zeigen die Katalysatormaterialien Pd_5Si , Pd_1Si , Pt_5Si und Pt_1Si .

Oxidation von Isooctan mit synthetischer Luft:

Die Oxidation von Isooctan wurde durchgeführt, indem bei einer Temperatur von 350 °C synthetische Luft mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 20 ml/min durch den Reaktor durchgeleitet wurde. In den Gasstrom wurde Isooctan verdunstet. Die Konzentration des Isooctans in der Gasphase betrug 0.2381 g/l. Eine Infrarotaufnahme der Katalysatorbibliothek während der Reaktion zeigt Abb. 3. Besondere Aktivität zeigen die Katalysatormaterialien Pt_2Ti , Pt_1Ti , V_5Ti , Pd_1Ti , Ru_5Ti , Cu_5Ti .

Oxidation von Toluol mit synthetischer Luft:

Die Oxidation von Toluol wurde durchgeführt indem bei einer Temperatur von 350 °C synthetische Luft mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 20 ml/min

durch den Reaktor geleitet wurde. In den Gasstrom wurde Toluol verdunstet. Die Konzentration des Toluols in der Gasphase betrug 0.1489 g/l. Eine Infrarotaufnahme der Katalysatorbibliothek während der Reaktion zeigt Abb. 4. Besondere Aktivität zeigen die Katalysatormaterialien Pt_2Ti , Pt_1Ti , V_5Ti , Cu_5Ti , Pt_5Ti , Pt_5Si .

Beispiel 2:

Kombinatorisches Testverfahren für gleichzeitiges Aktivitäts- und Enantioselektivitäts-Screening homogener Katalysatoren

Katalytische Reaktionen in der Flüssigphase wurden in den Vertiefungen einer modifizierten Mikrotiter-Platte durchgeführt. Diese Platte war auf einem thermostatisierbaren Eppendorf-Schüttler angebracht. Durch schnelles Schütteln der Mikrotiterplatte war es möglich, eine homogene Durchmischung der Reaktionslösungen in den einzelnen Vertiefungen der Platte zu erreichen und die Lösungen auf bestimmte vorgegebene Temperaturen zu thermostatisieren. Der Abgleich der IR-Kamera erfolgte wie im vorhergehenden Beispiel beschrieben. Während der Reaktion wurde ständig geschüttelt. Für die Messung mit der Infrarotkamera wurde der Schüttler kurz angehalten. Im Experiment wurde eine Bibliothek aus 9 Reaktionen gleichzeitig beobachtet.

Lipasenkatalysierte enantioselektive Acylierung von 1-Phenylethanol mit Vinylacetat:

Jeweils 100 μl einer Lösung des Phenylethanol als S-Enantiomer, R-Enantiomer oder Racemat in Toluol wurden in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte einpipettiert. Diesen Lösungen wurden 100 μl einer Lösung des Vinylacetats in Toluol in äquimolarem Verhältnis zugesetzt. Es wurden Konzentrationen von jeweils 0.5 M, 1M oder 2M verwendet. Nun wurden Infrarotaufnahmen der Platte mit den Lösungen für die Temperaturkalibration, die Zweipunkt-Korrektur des Detektors sowie den Offset gemacht. Danach wurde die Reaktion durch Zusatz von 5 mg der immobilisierten Lipase (*Candida antarctica*, Novo SP 435) bei 30 °C gestartet und zu verschiedenen Zeitpunkten während der Reaktion Infrarot-Bilder der Platte mit den Lösungen aufgenommen. Abb. 5 zeigt, daß die Wärmeentwicklung beim Racemat (linke Spalte) geringer ist als beim R-Enantiomer des

1-Phenylethanol (rechte Spalte), während das S-Enantiomere (mittlere Spalte) vom Enzym nicht umgesetzt wird.

Enantioselektive Hydrolyse von Epichlorhydrin mit Mangan-, Chrom- und Cobalt-Salen-Katalysatoren:

Jeweils dreimal 300 µl einer Lösung, die 600 µmol der Katalysatoren (S,S)-M-Salen (a: M = Mn; b: M = Cr; c: M = Co) in Toluol enthält, wurden in die Vertiefungen der Mikroliterplatte einpipettiert. Danach wurden 78.4 µl (1mmol) des Epichlorhydrins als Racemat, S- oder R-Enantiomer zugesetzt. Nun wurden Infrarotaufnahmen der Platte mit den Lösungen für die Temperaturkalibration, die Zweipunkt-Korrektur des Detektors sowie den Offset gemacht. Danach wurde die Reaktion durch Zusatz von 9.9 µl (0.55 mmol) Wasser bei 27 °C gestartet und zu verschiedenen Zeitpunkten während der Reaktion Infrarot-Bilder der Platte mit den Lösungen aufgenommen. Abb. 6 zeigt, daß der Mangan-Katalysator (a) nicht aktiv ist, der Chromkatalysator (b) nur mit dem S-Epichlorhydrin eine erkennbar Reaktion zeigt, während der Cobalt-Katalysator (c) am aktivsten ist, wobei das S-Enantiomer besser reagiert als das Racemat. Keiner der Katalysatoren zeigt eine erkennbare Reaktion mit dem R-Enantiomer.

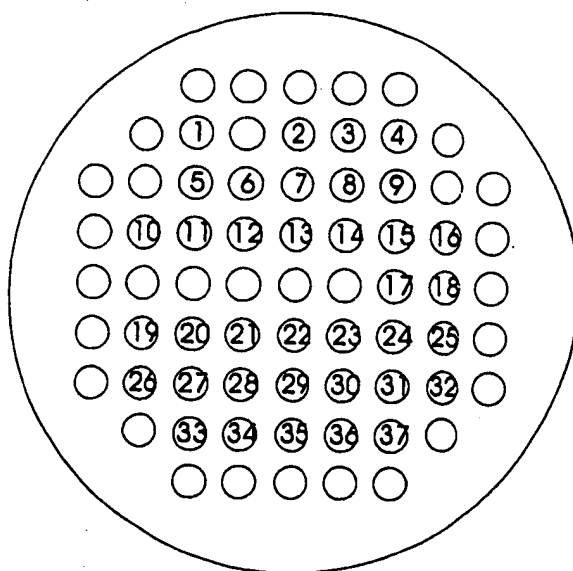
Hydrolyse verschiedener Substrate mit einem Cobalt-Salen-Katalysator:

In 9 Vertiefungen der Mikroliterplatte wurden jeweils 100 µl einer Lösung, die 2 µmol des Katalysators (S,S)-Co-Salen in Toluol enthält, einpipettiert. Danach wurden Lösungen der Epoxide d-f als Racemat, S- oder R-Enantiomer zugesetzt (d-f = Epoxide der Formel $RCHCH_2O$, d: $R=CH_2OCH_2Ph$, e: $R=Ph$, f: $R=CH_2Cl$). Die Lösungen enthielten die Epoxide in einer Konzentration von 3.85 mol/l. Vor dem Start der Reaktion durch Wasserzugabe bei 27 °C wurden wiederum Infrarotaufnahmen der Platte mit den Lösungen für die Temperaturkalibration, die Zweipunkt-Korrektur des Detektors sowie den Offset gemacht. Nach der Wasserzugabe wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Reaktion Infrarot-Bilder der Platte mit den Lösungen aufgenommen. Abb. 7 zeigt, daß der Co-Katalysator selektiv mit den S-Enantiomeren der Epoxide a und b reagiert.

Patentansprüche

1. Verfahren zur vergleichenden Bestimmung der von physikalischen oder chemischen Prozessen verursachten Wärmetönung, dadurch gekennzeichnet, daß mit Hilfe einer IR-Kamera das Differenzbild registriert wird, das einer Subtraktion der vor Ablauf der Prozesse registrierten IR-Emission von der während der Durchführung der Prozesse registrierten IR-Emission entspricht.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei als chemische Prozesse die mit Hilfe von Katalysatoren durchgeführten chemischen Reaktionen betrachtet werden, wobei die Katalysatoren als Katalysatorbibliothek über die Fläche einer Bibliotheksplatte angeordnet sind.
3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei als chemische oder physikalische Prozesse Sorptionsprozesse, Phasenumwandlungen oder Stoffumwandlungen an bzw. von Materialien betrachtet werden, die auf der Fläche einer Bibliotheksplatte angeordnet sind.
4. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Katalysatorbibliotheken aus Katalysatorkomponenten in Form von Metalloxiden und/oder Metallmischoxiden bestehen, deren Vorstufen als wässrige oder alkoholische Lösungen von Silizium- oder Metallverbindungen in Form ihrer Alkoxyderivate, gemischter Alkoxyderivate, ihrer Alkoxyoxo- oder Acetylacetonatderivate oder in Form ihrer Halogenide oder Carboxylate über die Fläche der Bibliotheksplatte, angeordnet werden, mit anschließendem Trocknen und Kalzinieren.
5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei es sich bei den Katalysatorkomponenten um Carbide, Nitride oder Zeolite handelt.
6. Verfahren nach Ansprüchen 2-4, wobei die Bibliotheksplatte aus einem Material geringer IR-Reflektivität besteht

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die Bibliotheksplatte aus Schiefer besteht.
8. Verfahren nach Ansprüchen 2-4, wobei die Bibliotheksplatte mit einem Film beschichtet ist, der niedrige IR- Reflektivität aufweist.
9. Verfahren nach Ansprüchen 2-7, wobei der Teil der Oberfläche der Bibliotheksplatte, der nicht mit Katalysatoren bzw. Materialien belegt ist, mit einem nicht benetzenden Film beschichtet ist.
10. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Bibliotheksplatte Reaktionsräume enthält, in denen sich flüssige Reaktionslösungen mit homogenen Katalysatoren befinden.
11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei als Katalysatoren Enzyme oder lösliche metallorganische Verbindungen eingesetzt werden.
12. Verfahren nach Anspruch 2 oder 10, wobei die Selektivität oder die Enantioselektivität von katalysierten Reaktionen auf Bibliotheken bestimmt wird.
13. Verfahren nach Ansprüchen 2 und 4-12, wobei sich die Katalysatoren unter Reaktionsbedingungen in einem Reaktor befinden und von der extern angeordneten IR-Kamera durch ein IR-durchlässiges Fenster aufgenommen werden.
14. Verfahren nach Ansprüchen 1- 13, wobei die IR-Emission durch ein wellenlängenspezifisches IR-Filter registriert wird.
15. Verfahren nach Anspruch 13, wobei Oberflächen des Reaktorinnenraumes mit einem Lack beschichtet sind, der niedrige IR- Reflektivität aufweist.



1	Ir_1Ti	14	Ni_5Ti	27	Zn_5Si
2	Pt_1Ti	15	Rh_5Ti	28	V_5Si
3	Pt_2Ti	16	Ru_5Ti	29	Mn_3Si
4	Pt_5Ti	17	Cu_5Ti	30	Mn_5Si
5	Zn_5Ti	18	Cu_5Si	31	Fe_5Si
6	V_5Ti	19	Pd_1Si	32	Fe_{10}Si
7	Mn_3Ti	20	Pd_5Si	33	Ir_2Si
8	Mn_5Ti	21	Cr_5Si	34	Ir_5Si
9	Fe_5Ti	22	Co_5Si	35	Pt_1Si
10	Pd_1Ti	23	Ni_5Si	36	Pt_2Si
11	Pd_5Ti	24	Rh_5Si	37	Pt_5Si
12	Cr_5Ti	25	Ru_5Si		
13	Co_5Ti	26	Ti_5Si		

Abbildung 1 : Belegungsplan der Katalysatorbibliothek von Beispiel 1
Notation : z. B. Co_5Si entspricht 5 mol% Cobaltoxid in 95 mol% SiO_2 , Co_5Ti entspricht 5 mol% Cobaltoxid in 95 mol% TiO_2

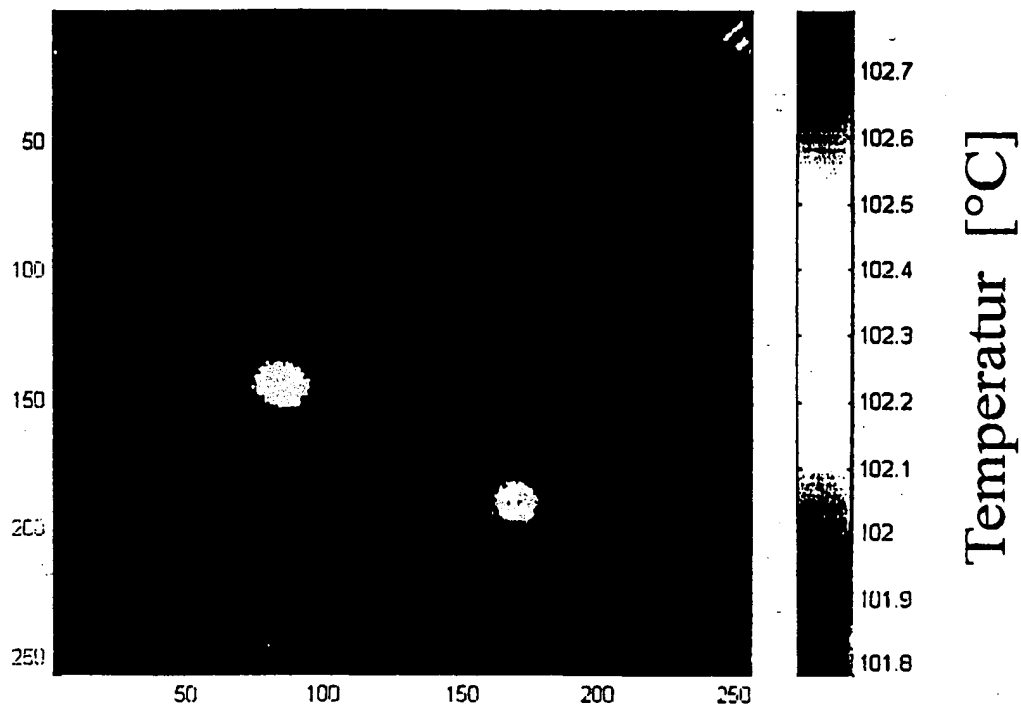


Abbildung 2/7: IR-Aufnahme mit Temperaturskala (rechts) während der Hydrierung von 1-Hexin bei 100 °C

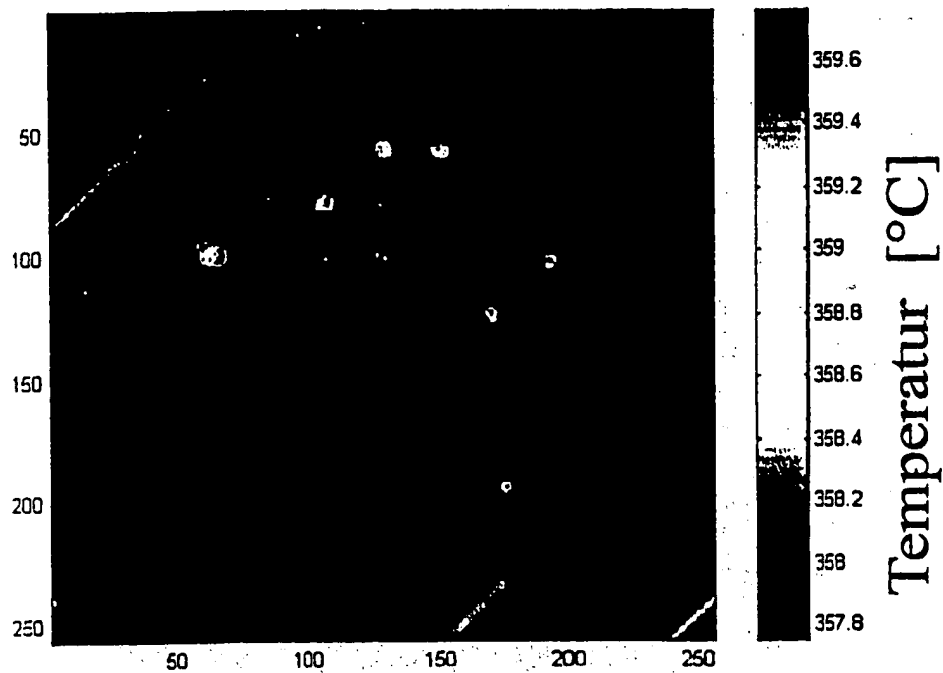


Abbildung 3/7: IR-Aufnahme mit Temperaturskala (rechts) während der Oxidation von Isooctan mit synthetischer Luft bei 350 °C

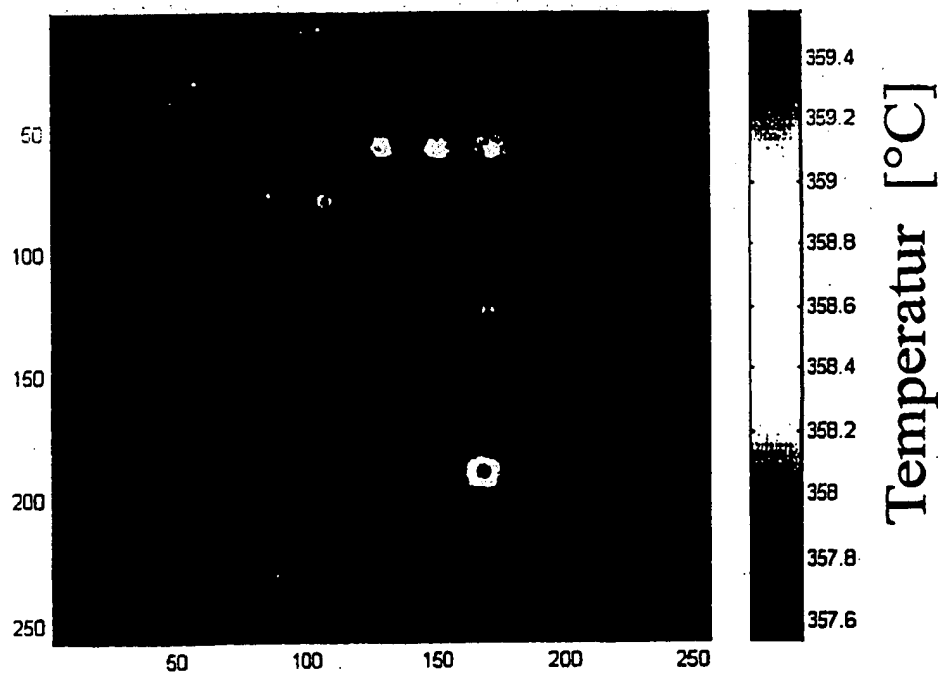


Abbildung 4/7: IR-Aufnahme mit Temperaturskala (rechts) während der Oxidation von Toluol mit synthetischer Luft bei 350 °C

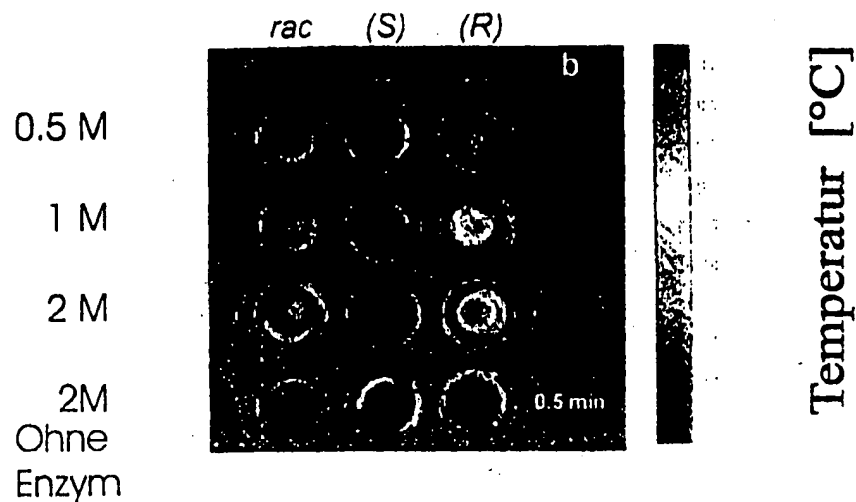


Abbildung 5/7: IR-Aufnahme mit Temperaturskala (rechts) während der Lipasen-katalysierten enantioselektiven Acylierung von 1-Phenylethanol mit Vinylacetat bei 30°C

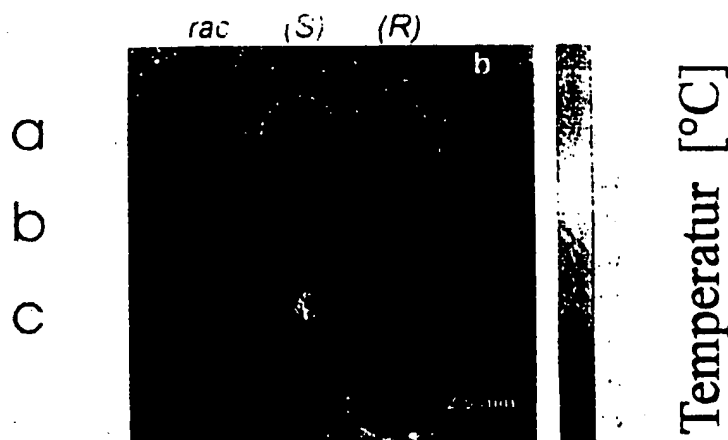


Abbildung 6/7: IR-Aufnahme mit Temperaturskala (rechts) während der Enantioselektiven Hydrolyse von Epichlorhydrin mit verschiedenen Metall-Salen-Katalysatoren bei 27°C

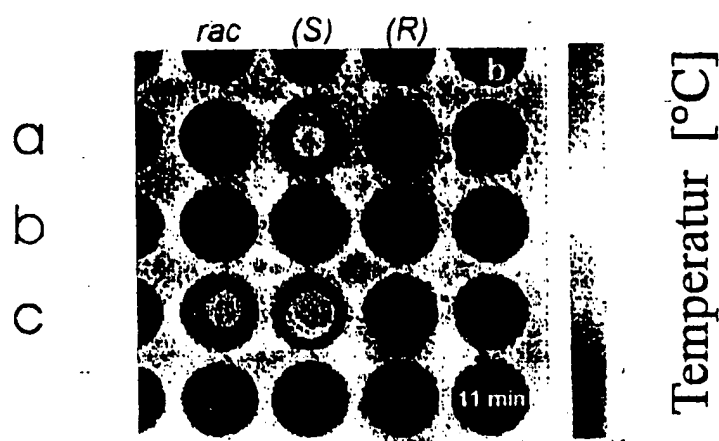


Abbildung 7/7: IR-Aufnahme mit Temperaturskala (rechts) während der Enantioselektiven Hydrolyse verschiedener Substrate mit einem Kobalt-Salen-Katalysator bei 27°C

